Health and Welfare Canada
Environment Canada

Santé et Bien-être social Canada
Environnement Canada

Criteria for Selection of Chemical Substances for Mutagenicity Testing

Canada

CRITERIA FOR SELECTION OF CHEMICAL SUBSTANCES FOR MUTAGENICITY TESTING

A Report of the
DNH&W/DOE Environmental Contaminants
Advisory Committee on Mutagenesis

Published by Authority of the
Minister of National Health and Welfare
and the Minister of Environment Canada

MAR 1982

COPIES OF THIS PUBLICATION CAN BE OBTAINED FROM:

Information Directorate
Department of National Health and Welfare
5th Floor
Brooke Claxton Building
Ottawa K1A 0K9

PREFACE

In 1978, the Ministers of the Department of National Health and Welfare and the Department of the Environment appointed an Environmental Contaminants Advisory Committee on Mutagenesis. The Committee was established under the provisions of Section 3(4) of the Environmental Contaminants Act of 1975; an Act to protect human health and the environment from substances that contaminate the environment. Section 3(4) provides that: "The Minister (Environment) and the Minister of National Health and Welfare may jointly appoint advisory committees to review any data collected pursuant to subsection (1) and paragraph (3)(a), to receive representations from interested parties or concerned members of the public and to advise the Minister and the Minister of National Health and Welfare respecting measures to control the presence in the environment of any substances or class of substances." Section 3(5) provides that: "A Committee appointed pursuant to subsection 3(4) shall make public its reports and recommendations with reasons therefor."

The terms of reference for the Committee are:

(a) To review data relating to the mutagenicity of chemicals pursuant to Section 3(3) of the Environmental Contaminants Act.

(b) To advise on the evaluation of mutagenicity tests and the significance of such tests in terms of hazard to human health or the environment.

The Committee may receive representations from interested parties or concerned members of the public and the reports and recommendations from the Committee will normally be made public.

The present Committee consists of eight geneticists drawn from academia and other non-government organizations. Its task is to deal primarily with specific issues pertinent to the Departments in formulating regulatory policies. The Committee is examining the tests which are available for detecting mutagenicity of chemical substances, and is assessing their value for predicting the ability of chemicals to induce heritable genetic damage and cancer in man. It is also reviewing strategies for incorporation of these tests into toxicological evaluation programmes

The Committee is preparing a set of Canadian Guidelines for Mutagenicity Testing. It will submit its recommendations to the Ministers in a final report and will also prepare interim reports on specific issues. This is one such report and it addresses the question of selecting chemicals for mutagenicity testing.

TABLE OF CONTENTS

	Page
INTRODUCTION	1
STRATEGY FOR SELECTION	2
1. Ad hoc approach	
2. Multistep approach	
A General criteria for preliminary selection	
B Intermediate criteria	
C Specific criteria for selection for mutagenicity testing	
REFERENCES	6
APPENDIX A: List of Members of the Advisory Committee on Mutagenesis	7

INTRODUCTION

The exact number of chemical substances or mixtures of substances to which man or his environment is being exposed is not known. However, it is believed that it is in the tens of thousands. Estimates vary, one estimate (1) putting the upper limit of the number of such compounds in the U.S.A. at over 100 000. Similar estimates are not available in Canada, but there can be little doubt that is in the thousands. A proportion of these substances could pose potential genetic or carcinogenic hazard to humans or danger to the environment.

Serious efforts are being made by various countries to identify hazardous substances and to regulate their presence in the environment. Since it would obviously be impractical and wasteful to test all compounds, pretest screens must be developed to select only those substances which are likely to prove to be potentially harmful.

This document presents an outline of a strategy for selection of chemicals or mixtures of chemicals for pretest screening and attempts to develop some basic criteria for selection of chemicals or mixtures for mutagenicity or predictive carcinogenicity testing.

STRATEGY FOR SELECTION

The object of developing a pretest screening strategy is to help prepare preliminary lists of suspect substances. Such lists could provide a starting point for setting priorities for toxicological testing.

The basic elements necessary for developing a strategy for selection of chemical substances for mutagenicity testing are:

- an awareness mechanism to signal the presence of potentially hazardous substances or mixtures of such substances in the environment;
- a knowledge of the potential of these substances for human exposure or environmental release.

Because of a lack of such essential information as production rate and volume, consumption rate and pattern of occurrence, and due to pressing needs to identify and reduce danger from harmful exposures, it has not been possible so far to formulate a rational strategy for pretest screening. In absence of such a strategy, suspect chemicals are being selected on an ad hoc basis, relying mostly on personal judgements and preliminary toxicological evidence for potential hazards. Concomitant with this approach are efforts to develop a general framework of pretest selection criteria which could provide a rational basis for preparing preliminary lists. The latter is a multistep approach, which is aimed at providing a continuous selection mechanism.

1. Ad Hoc approach

This is a "common sense" approach, and it is crisis-oriented. Selection of compounds for preliminary screening is made from suggestions or from lists of compounds compiled by individuals based either on their personal suspicion of potential hazard or on regulatory need or on chemical or toxicological evidence pointing to a possible hazard. Examples of ad hoc lists which have been helpful in preparing preliminary lists are: DFE/NH&W general list of problem substances (2), and others (3-6). Collectively, these lists are of immense value, for they provide raw material which can be taken as a starting point to develop refined and more meaningful lists.

2. Multistep approach

This approach is based on the concept that selection of test compounds is a convergent multistep process. It is essentially a process of elimination of

substances from a broad based preliminary list, prepared initially by applying a set of general selection criteria. Selection of substances for mutagenicity testing can be accomplished in three successive steps, according to a set of pre-established criteria. The criteria for each of the three steps can be designated as:

(a) general
(b) intermediate, and
(c) specific.

A. General criteria for preliminary selection

Attempts have been made and are being made by concerned organizations (7,8) and countries, notably U.S.A. (9) to establish general criteria for selection of substances for toxicological testing. The Toxic Substances Control Act (9) specifies seven factors. The following is a list of criteria which could be used for initial selection of compounds. These criteria are divided into two main categories, namely exposure and toxicity.

(i) Exposure:

*- the quantities in which the substance or mixture is or will be manufactured;
- trends in production, trade and commerce;
- use pattern, i.e., whether used as food additive, drug, dye, cosmetic, etc.;
*- the quantities in which the substance or mixture enters or will enter the environment;
*- the number of individuals who are or will be exposed to the substance or mixture in their places of employment, and the duration of exposure;
*- the extent to which human beings are or will be exposed to the substance or mixture;
- the persistence of the parent or its derivatives in the environment;
- prediction of exposure calculated from environmental modelling, i.e., environmental fate of a substance and pathways to organisms (10).

---

* from reference (9)

(ii) Toxicity:

*- the extent to which the substance or mixture is closely related to a chemical substance or mixture which is known to present an environmental risk of injury to health or the environment;

*- the existence of data concerning the effects of the substance or mixture on health or the environment;

- substances which threaten the structure and function of a significant ecosystem;

- toxicity of metabolites.

Public concern often plays an important role in providing an impetus for testing a compound. This concern may affect testing priorities. Therefore, the reality of this concern should be recognized in ranking chemicals for toxicological testing.

B. Intermediate criteria for reducing priority

This set of criteria constitutes the second step in the selection process. The purpose of this step is to reduce the number by eliminating those substances which: (a) have already been banned; (b) have been identified as potentially hazardous; or (c) are undergoing mutagenic evaluation.

C. Specific criteria for selection for mutagenicity testing

The principal factors which should be considered in preparing final criteria for selecting suspect mutagens are:

- indications of mutagenic activity, such as preliminary toxicological data, chemical structure similar to known mutagens or carcinogens or preliminary evidence of effects in human population or ecosystems;
- accumulates in and interacts with the critical genetic target material, i.e., DNA;
- potential for producing metabolites which could interact with DNA;
- unconfirmed preliminary evidence of mutagenicity among exposed human or animal populations or ecosystems;
- may or possibly contain mutagenic or carcinogenic impurities;
- bioaccumulates in organisms in the human food chains.

---

* from reference (9).

A practical approach to selecting compounds for toxicological testing should include consideration for the possible use of the data in determining or predicting health hazard and the availability of facilities and qualified personnel for conducting the tests.

REFERENCES

1. Initial report of TSCA Interagency Testing Committee, Wednesday, October 12, 1977. U.S. Federal Regulation Part IV. page 55036.

2. DFE/NH&W Environmental Contaminants Committee: Development of a list of priority chemical substances under the Environmental Contaminants Act, 1977.

3. A study of industrial data on candidate chemicals for testing, EPA Contract No. 68-01-4109, 1976.

4. NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1976.

5. Toxic pollutants in point source water effluent discharge, EPA, 1976.

6. Potential industrial carcinogens and mutagens, National Centre for Toxicological Research (see ref. 1, page 55061).

7. World Health Organization, Technical Series 554, 1974.

8. UICC Technical Report Series - Vol. 2 - Carcinogenicity Testing I. Berenblum (ed) Geneva 1969, pages 31-33.

9. Toxic Substances Control Act. U.S. Public Law 94-469, 94th Congress, October 11, 1976, Section 4(e), page 2010.

10. Environmental Contaminants Programme - Early Warning System, M. Gilbertson, 1978.

APPENDIX A

Members of the
Advisory Committee on Mutagenesis

Dr. R.H. Haynes (Chairman)
Professor of Biology
York University
Toronto (Downsview), Ontario

Dr. F.C. Fraser
Professor of Genetics
McGill University
Montreal, Quebec

Dr. W.F. Grant
Professor of Genetics
McGill University
Montreal, Quebec

Dr. J.A. Heddle
Professor of Biology
Ludwig Institute for
Cancer Research
9 Earl Street
Toronto, Ontario

Dr. H.B. Newcombe
Chalk River, Ontario

Dr. H.F. Stich
Head, Environmental
Carcinogenesis Unit
B.C. Cancer Research Centre
Vancouver, British Columbia

Dr. D.I. Hoar
(Representative, Environmental
Mutagenesis Committee, Genetics
Society of Canada)
Department of Medical Genetics
University of Toronto
Toronto, Ontario

Dr. R.C. von Borstel
Professor of Genetics
University of Alberta
Edmonton, Alberta

Dr. K.C. Bora served as Secretary until his death on July 15, 1981. Dr. G.R. Douglas, Environmental Health Directorate, Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare, is the present Secretary.

Santé et Bien-être social Canada
Environnement Canada

Health and Welfare Canada
Environment Canada

Critères de sélection des substances chimiques à soumettre aux tests de mutagénicité

Canada

CRITÈRES DE SÉLECTION DES SUBSTANCES CHIMIQUES À SOUMETTRE AUX TESTS DE MUTAGÉNICITÉ

Rapport du Comité consultatif
de mutagénèse sur les contaminants de
l'environnement de SBSC-EC

Publication autorisée par le ministre de la
Santé nationale et du Bien-être social et
le ministre d'Environnement Canada

MAR 1982

DES EXEMPLAIRES DE CE RAPPORT

PEUVENT ÊTRE OBTENUS DE LA

Direction de l'information
Ministère de la Santé nationale et du
Bien-être social
5e étage
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A 0K9

AVANT-PROPOS

En 1978, les ministres de Santé et Bien-être social Canada et d'Environnement Canada ont constitué un Comité consultatif de mutagénèse sur les contaminants de l'environnement. Le Comité a été mis sur pied en vertu des prescriptions de l'article 3(4) de la Loi sur les contaminants de l'environnement de 1975, loi visant à protéger la santé humaine et l'environnement des substances qui contaminent le milieu. L'article 3(4) stipule que: "Le Ministre (Environnement) et le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social peuvent constituer conjointement des comités consultatifs chargés d'examiner des données recueillies en application du paragraphe (1) et de l'alinéa (3)(a), de recevoir les observations de tous les intéressés et de conseiller le Ministre et le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social au sujet de mesures visant à limiter la présence, dans l'environnement, de quelques substances ou catégorie de substances." L'article 3(5) stipule que: "Un comité constitué en vertu du paragraphe (4) doit rendre publics ses rapports et recommandations et les raisons qui les motivent."

Le Comité a pour mandat:

(a) de revoir les données se rapportant à la mutagénicité des produits chimiques conformément à l'article 3(3)(a) de la Loi sur les contaminants de l'environnement.

(b) de faire le point sur l'évaluation des épreuves de mutagénicité et la portée de ces tests en termes de risques pour la santé de l'homme ou la salubrité de l'environnement.

Le Comité peut recevoir les observations de tous les intéressés. Les rapports et les recommandations du Comité seront normalement rendus publics.

Le Comité actuel, constitué pour une période définie de deux ans, se compose de huit membres: des généticiens provenant de milieux universitaires ou d'autres organismes non gouvernementaux. Sa tâche consiste à traiter principalement des questions relatives à la formulation ministérielle de politiques de réglementation. Le Comité se penche sur les tests disponibles de détection de la mutagénicité des substances chimiques et il juge de leur valeur quant à leur capacité de prédire les substances chimiques capables de causer des altérations génétiques héréditaires et le cancer chez l'homme. Il examine aussi des moyens d'incorporer ces épreuves aux programmes d'évaluation toxicologique.

Le Comité est en train de préparer une série de directives canadiennes sur

la recherche de l'activité mutagène. Il soumettra ses recommandations aux ministres dans un rapport final et présentera aussi des rapports provisoires sur des questions précises. Le rapport suivant traite de la sélection des substances chimiques à soumettre aux tests de mutagénicité.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
PROCÉDÉ DE SÉLECTION	2
1. Méthode circonstancielle	
2. Méthode en plusieurs étapes	
A Critères généraux de sélection préliminaire	
B Critères intermédiaires	
C Critères particuliers de sélection des produits dont l'activité mutagène sera évaluée.	
BIBLIOGRAPHIE	6
ANNEXE A: Liste des membres du Comité consultatif de mutagénèse.....	7

INTRODUCTION

On ignore le nombre exact de substances chimiques ou de mélanges de substances auxquels l'homme ou son milieu sont exposés. On croit cependant qu'il est de l'ordre de dizaines de milliers. Bien que les estimations varient, l'une d'elles (1) fixe, aux États-Unis, la limite supérieure du nombre de ces composés à plus de 100 000. Des estimations semblables n'ont pas été faites au pays mais il y a peu de doute que les Canadiens soient exposés à des milliers de substances dont un certain nombre pourraient constituer un risque génétique ou cancérogène pour l'homme et présenter un certain danger pour l'environnement.

Plusieurs pays déploient beaucoup d'efforts pour repérer les substances dangereuses et pour réglementer leur présence dans le milieu. Comme il serait évidemment peu pratique et peu économique d'examiner tous les composés, il faut au préalable mettre au point des épreuves permettant de choisir seulement ceux qui sont susceptibles de s'avérer nocifs.

Le présent document décrit un procédé de sélection de produits chimiques ou de mélanges de produits chimiques (tri préliminaire) et tente de fixer certains critères fondamentaux de sélection de ces substances à étudier en vue de déceler leur pouvoir cancérogène ou mutagène.

PROCÉDÉ DE SÉLECTION

L'élaboration d'un procédé de tri, antérieur aux épreuves de mutagénicité, a pour objet de faciliter la préparation de listes préliminaires de substances suspectes. Ces listes peuvent servir de point de départ à l'établissement de priorités pour les épreuves toxicologiques.

Voici les éléments de base nécessaires à l'élaboration d'un procédé de sélection des substances chimiques pour les tests de mutagénicité:

- un mécanisme de surveillance signalant la présence de substances potentiellement nocives ou de mélanges de telles substances dans l'environnement;
- une connaissance des possibilités que l'homme soit exposé à ces substances ou qu'elles soient libérées dans l'environnement.

À cause du manque d'information essentielle comme le taux et le volume de production, le taux de consommation et la forme d'apparition du produit dans le milieu et à cause des besoins pressants de repérer et de réduire les dangers liés à leur exposition, il n'a pas été possible jusqu'à maintenant de concevoir un procédé rationnel de tri préliminaire des produits chimiques. En l'absence d'un tel procédé, les produits chimiques suspects sont choisis en fonction des besoins du moment, et principalement des jugements personnels et des preuves toxicologiques préliminaires indiquant des risques potentiels. En même temps, des efforts sont déployés pour dresser une liste générale de critères de sélection qui constituerait une base rationnelle de préparation de tests préliminaires. Ce dernier cas constitue une méthode en plusieurs étapes, destinée à assurer un mécanisme de sélection continue.

1. Méthode circonstancielle

C'est la méthode basée sur le "bon sens", dont le but consiste à apporter une solution à un problème précis. La sélection des composés devant faire l'objet d'un tri préliminaire se fait d'après des suggestions ou d'après des listes de composés, dressées par des individus suivant leur propre jugement, des exigences réglementaires ou les résultats de tests chimiques ou toxicologiques indiquant un risque possible. La liste générale de EC-SBSC de substances-problèmes (2) et d'autres références (3-6) sont des exemples de listes circonstancielles qui ont servi à préparer des listes préliminaires. Collectivement, ces listes sont d'une valeur inestimable car elles fournissent le matériel de départ nécessaire à la préparation de listes plus exhaustives et plus significatives.

2. Méthode en plusieurs étapes

Cette méthode est fondée sur le concept que la sélection des composés est un processus convergent, en plusieurs étapes. Elle constitue essentiellement un processus d'élimination de substances à partir d'une liste globale préliminaire préparée initialement à l'aide d'une série de critères de sélection généraux. La sélection des substances peut se faire en trois étapes successives, d'après un ensemble de critères établis au préalable. On peut désigner les critères de chacune des trois étapes comme étant:

(a) généraux
(b) intermédiaires
(c) particuliers

A. Critères généraux de sélection préliminaire

Certains organismes concernés (7,8) et certains pays, notamment les États-Unis (9), ont essayé et essaient de déterminer des critères généraux de sélection de substances devant être soumises à des tests toxicologiques. Le Toxic Substances Control Act (9) énumère sept facteurs. Voici une liste de critères qui pourraient être utilisés pour la sélection initiale des composés. Ces critères sont groupés sous de rubriques principales, c'est-à-dire l'exposition et la toxicité:

(i) L'exposition

*- la quantité de substance ou du mélange qui est ou sera fabriquée:
- les tendances de la production et du commerce;
- l'usage qui est fait de la substance, c'est-à-dire si elle est utilisée comme additif alimentaire, médicament, colorant, cosmétique, etc.;
*- la quantité de substance ou du mélange qui entre ou entrera dans l'environnement;
*- le nombre d'individus qui sont ou qui seront exposés à la substance ou au mélange à leur lieu de travail et la durée de leur exposition;
*- l'étendue présente ou future de l'exposition de l'homme à la substance ou au mélange;

---

* Bibliographie (9).

- la persistance de la substance-mère ou de ses dérivés dans le milieu:
- la prédiction de l'exposition calculée à partir d'un modèle du milieu c'est-à-dire le cheminement d'une substance dans l'environnement et ses voies d'accès aux organismes (10).

(ii) La toxicité

*- la relation qui existe entre la substance ou le mélange et une substance chimique ou un mélange connu pour le risque qu'il présente pour la santé ou l'environnement;
*- l'existence de données concernant les effets de la substance ou du mélange de substances sur la santé ou l'environnement;
- les substances qui menacent la structure et la fonction d'un écosystème important;
- la toxicité des métabolites.

Les préoccupations du public amènent souvent l'étude d'un composé et peuvent affecter les priorités d'études. Il faut donc tenir compte de ces préoccupations lors du classement des produits chimiques devant être soumis à des épreuves toxicologiques.

B. Critères intermédiaires visant à réduire le nombre de substances prioritaires

Cet ensemble de critères constitue la deuxième étape du processus de sélection. Le but de cette étape est de réduire le nombre de substances en éliminant (a) celles qui ont déjà été interdites, (b) celles qui ont été reconnues potentiellement dangereuses ou (c) celles dont le pouvoir mutagène fait présentement l'objet d'une évaluation.

C. Critères particuliers de sélection des substances chimiques à soumettre aux tests de mutagénicité

Les principaux facteurs qui devraient être considérés lors de la préparation des critères finaux de sélection de mutagène suspects sont:

- les indications d'activité mutagène, comme des données toxicologiques préliminaires, la similarité de la structure chimique avec celle de mutagènes ou de cancérogènes connus ou des preuves préliminaires d'effets néfastes chez l'homme ou chez les écosystèmes;

---

* Bibliographie (9).

- l'accumulation et l'interaction avec le matériel génétique critique c'est-à-dire, l'ADN;
- le potentiel de production de métabolites qui pourraient réagir réciproquement avec l'ADN;
- les preuves préliminaires non confirmées de mutation chez les populations humaines ou animales exposées ou chez les écosystèmes;
- la présence, réelle ou supposée, d'impuretés mutagènes ou cancérogènes dans la substance;
- la bioaccumulation de la substance chez les organismes faisant partie de la chaîne alimentaire humaine.

Une méthode pratique de sélection des composés devrait tenir compte, entre autres, de l'utilisation possible des données pour la détermination ou la prédiction du risque sanitaire et de la disponibilité des établissements de santé et du personnel compétent pour effectuer les tests.

BIBLIOGRAPHIE

1. Initial report of TSCA Interagency Testing Committee, October 12, 1977. U.S. Federal Regulation Part IV. page 55036.

2. DFE/NH&W Environmental Contaminants Committee: Development of a list of priority chemical substances under the Environmental Contaminants Act, 1977.

3. A study of industrial data on candidate chemicals for testing, EPA Contract No. 68-01-4109, 1976.

4. NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1976.

5. Toxic pollutants in point source water effluent discharge, EPA, 1976.

6. Potential industrial carcinogens and mutagens, National Centre for Toxicological Research (voir la réf. 1, page 55061).

7. Organisation mondiale de la Santé, série de rapports techniques, no 554, 1974.

8. UICC Technical Report Series - Vol. 2 - Carcinogenicity Testing I. Berenblum (éd) Genève 1969, pages 31-33.

9. Toxic Substances Control Act. U.S. Public Law 94-469, 94th Congress, October 11, 1976, Section 4(e), page 2010.

10. Environmental Contaminants Programme - Early Warning System, M. Gilbertson, 1978.

ANNEXE A

Membres du Comité
consultatif de mutagénèse

Dr R.H. Haynes (président)
Professeur de biologie
Université York
Toronto (Downsview), Ontario

Dr F.C. Fraser
P fesseur de génétique
Université McGill
Montréal, Québec

Dr W.F. Grant
Professeur de génétique
Université McGill
Montréal, Québec

Dr J.A. Heddle
Professeur de biologie
Ludwig Institute for
Cancer Research
9, rue Earl
Toronto, Ontario

Dr H.B. Newcombe
Chalk River, Ontario

Dr H.F. Stich
Chef de l'Unité de
carcinogenèse de l'environnement
B.C. Cancer Research Centre
Vancouver, C.B.

Dr D.I. Hoar
(Représentant, Comité de
mutagénèse de l'environnement,
Société génétique du Canada)
Département de génétique médicale
Université de Toronto
Toronto, Ontario

Dr R.C. von Borstel
Professeur de génétique
Université d'Alberta
Edmonton, Alberta

Le docteur K.C. Bora, remplissait les fonctions de secrétaire jusqu'à sa mort, survenue le 15 juillet 1981. Le docteur G.R. Douglas, de la Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, occupe présentement le poste de secrétaire.